

MOTORES MOLECULARES

CONSTANCIO MIGUEL ARIZMENDI

Una célula no es una bolsa llena al azar de moléculas gigantes, proteínas, ADN, enzimas, etc. La célula, además de tener todos esos componentes, está organizada: nutrientes y desechos son llevados por canales específicos de la membrana; las proteínas son construidas en el ribosoma (un complejo molecular que se encarga de sintetizar proteínas a partir de la información genética que les llega del ADN) y la transcripción del ADN se produce en el núcleo celular. Para lograr esta organización compleja, se requiere un sistema de transporte. Por ejemplo, los nutrientes que pasan por la membrana deben ser conducidos a los lugares correspondientes o las proteínas recién fabricadas deben transportarse para su utilización. Un sistema de transporte está constituido por vehículos y caminos. Los que actúan como vehículos en la célula son proteínas especializadas, llamadas **motores moleculares**, que se clasifican en diferentes tipos o familias de acuerdo con su estructura y su función. Entre los más importantes se encuentran las **miosinas**, que actúan en los músculos esqueléticos, y las **kinesinas**, transportadoras fundamentales en las células.

Los movimientos de las células, así como los de sus componentes, se caracterizan por ser no inerciales, o sea que las fuerzas viscosas presentes son tan grandes que el término inercial mdv/dt de la ecuación de Newton puede ser despreciado. El número de Reynolds (Re), que describe la relación entre fuerzas inerciales y fuerzas viscosas, se calcula como $\rho vl/\mu$, donde ρ es la densidad, v es la velocidad, l es una longitud relevante del sistema y μ es la viscosidad. Las células humanas tienen una longitud transversal de alrededor de 10 micrones y se mueven a velocidades del orden de los 10 micrones/segundo. Las células experimentan un Re de 10^{-4} , lo que implica que las fuerzas viscosas sobre la célula son diez mil veces más fuertes que las inerciales.¹ Edward Purcell, en su artículo “Life at Low Reynolds Number” (“La vida a bajo número de Reynolds”),² muestra que, a diferencia de la natación (movimiento inercial) que practicamos los seres humanos, para lograr la locomoción en estos casos se deben realizar cambios de forma cíclicos en los que la secuencia de configuraciones en una mitad del ciclo no es la misma que en la otra mitad. Es decir que un grado de asimetría es necesario para el movimiento. En los modelos propuestos para entender el movimiento de los motores moleculares aparece esta asimetría.

Si no hubiera inercia, y sin una fuerza en una dirección constante, el movimiento celular no existiría, salvo por la difusión y las corrientes de fluidos. Sin embargo, las células poseen una sofisticada red estructural interna —el citoesqueleto— compuesta por diversas proteínas que se conforman en filamentos y tubos cuya longitud varía aproximadamente entre cien nanómetros y unos pocos milímetros. Estos microtúbulos rígidos —estructuras tubulares de alrededor de 20 nm de diámetro, formadas por dímeros de una proteína llamada tubulina— soportan la compresión a la que son sometidas las células y, a la vez, constituyen los caminos por los que se desplazan algunas proteínas motoras, como la kinesina. Otros componentes importantes del citoesqueleto son los filamentos de actina: cabos sueltos que proveen de resistencia al estiramiento a la célula. Las miosinas y los filamentos de actina son particularmente interesantes porque participan en el movimiento de la célula, sus cambios de forma y la interacción con el medio.

La kinesina fue descubierta en 1985 por Ronald Vale, del Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, en Massachusetts, Estados Unidos, quien la obtuvo de axones de neuronas de calamar gigante.³ Se la nombró “kinesina” por la palabra griega *kīnētos*, que significa ‘móvil’. La kinesina, como dijimos antes, transporta carga. Uno de sus extremos, que identificaremos como la cabeza, es el que la liga a otras moléculas, o sea, el que lleva la carga. En el otro extremo, que correspondería a los pies, hay dos porciones bien diferenciadas que se alternan en su movimiento (de la misma manera en que un caminante alterna sus pies al caminar), lo cual da lugar a una caminata a lo largo de los microtúbulos.

¿Cómo logra desplazarse la kinesina? Debe convertir energía almacenada en fuerzas que muevan sus pies por el microtúbulo. La energía la consigue de las moléculas de adenosín trifosfato (ATP), que se mueven por la célula para actuar como combustible del proceso. La mayor parte de los procesos biológicos obtienen energía a través del ATP. La ligadura del ATP a la kinesina produce un cambio en la forma de esta última que le permite levantar uno de sus pies y moverlo hacia adelante.

La molécula de ATP ligada reacciona químicamente (hidrólisis) para convertirse en adenosín difosfato (ADP), que es liberado. Al estar desligada del ATP, la kinesina vuelve a su forma inicial y el pie levantado vuelve al camino tubular. De esta forma se produce un paso hacia adelante. Luego el ciclo se repite, pero con el otro pie, para dar el siguiente paso y así sucesivamente.

Una gran parte de este proceso es conocida gracias a experimentos químicos en los que se miden velocidades de reacción o la relación entre niveles de ATP y movimiento, por ejemplo. Pero la aparición, en 1986, de la pinza óptica,⁴ que hizo posible fijar o seguir el movimiento de objetos dieléctricos microscópicos, permitió otro tipo de experimentos, como el que realizaron en 1993 Svoboda y Block⁵ en la Universidad de Harvard: ellos ligaron esferas de poliestireno a kinesinas.

En forma natural la kinesina tiende a desplazarse a lo largo del microtúbulo, pero al estar sujeta por una trampa óptica no puede moverse. Sin embargo, continúa ejerciendo una fuerza que puede medirse usando el desplazamiento de la esfera de vidrio o poliestireno, a partir del centro de la trampa óptica, ya que dicha trampa sujeta la esfera como si fuera un resorte lineal. De esta forma, se pudo determinar la fuerza que ejerce la kinesina, que es del orden de 5 piconewtons, equivalente al peso de la mitad de la millonésima parte de la millonésima parte (5×10^{-11}) de 1 k. No obstante esto, los detalles bioquímicos del funcionamiento de la kinesina, así como el del resto de los motores moleculares, están todavía lejos de ser develados.

Por otra parte, hemos pasado por alto que la kinesina, como proteína, está inmersa en un mundo en el que las escalas significativas son del orden de un nanómetro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Este mundo, al que llamaremos “mundo nano”, se caracteriza por ser inquieto y turbulento. Esto no se refleja en la descripción que hicimos antes, que podría corresponder a alguna máquina macroscópica en la que la interacción con el medio circundante es, en general, despreciable.

MOVIMIENTO BROWNIANO

Tan pronto como el pie de la kinesina se levanta, es golpeado por las moléculas de agua que lo rodean. Esto lo obliga a desplazarse con movimiento browniano. El movimiento browniano debe su nombre a Robert Brown, un famoso botánico escocés, amigo de Charles Darwin, que observó por primera vez a través del microscopio el movimiento de las partículas de polen en el agua.⁶ Dentro de los granos de polen visibles hay miles de partículas de polen de un radio aproximado de la milésima parte de un milímetro; o sea, tan pequeñas que solo pueden ser vistas a través del microscopio. Brown esperaba que las partículas de polen reposaran en el agua como hojas en un lago, de modo que le sorprendió lo que vio: las partículas se movían con saltos espasmódicos, en direcciones variables, como arrastradas por un huracán microscópico. Lo primero que pensó fue que esta extraña danza era una manifestación vital de las partículas de polen. Pero, al probar con otras partículas microscópicas extraídas de la arena o de distintos minerales, observó el mismo comportamiento. En conclusión, el tamaño de las partículas hace que se vean sometidas al bombardeo de las moléculas de agua que las rodean y describan ese movimiento que, años más tarde, se conoció como browniano. Con todo, para llegar a esta explicación hubo que esperar las contribuciones de Maxwell, Boltzmann y, finalmente, en 1905, el famoso trabajo de Einstein en el *Annus mirabilis* para la física.⁷

Al igual que las partículas de polen, una vez que el pie de la kinesina se levanta, se ve sujeto a impulsos en cualquier dirección que causan que se desplace en forma errática. Esto provoca que, cuando se vuelve a apoyar en el microtúbulo, haya dado uno o varios pasos adelante o uno o varios pasos atrás.

Experimentos asociados con el movimiento browniano en motores moleculares fueron realizados por un grupo de investigadores liderado por Toshio Yanagida en la Universidad de Osaka.⁸ Los experimentos se llevaron a cabo con otros motores proteicos importantes: las miosinas, que actúan sobre las fibras de actina de los músculos esqueléticos y logran que se contraigan y actúen sobre los tendones para lograr el movimiento. Incluso se llegó a detectar y medir los pasos que una miosina realiza sobre una fibra de actina. Yanagida y su grupo observaron que, en el momento en que la miosina absorbe una molécula de ATP, no da necesariamente un solo paso sobre la fibra: puede dar dos, tres o más pasos. Puede también dar pasos hacia atrás. La miosina parece ejecutar los pasos de una danza casi aleatoria. El grupo de Yanagida⁹ observó con posterioridad kinesinas desplazándose por el microtúbulo con movimientos espasmódicos compuestos por pausas aleatorias, saltos variables y algún paso atrás.

¿CÓMO FUNCIONAN LOS MOTORES MOLECULARES?

Los motores moleculares parecen funcionar de manera muy distinta a cómo funciona la mecánica de relojería, según la cual se absorbe un ATP, la miosina da un paso, se actúa sobre una fibra de actina. Otro ATP, otro paso, otra acción, y así siguiendo. Esto sucede con las máquinas a las que estamos acostumbrados, como el motor de nuestro auto, en el que el pistón se mueve comprimiendo y expandiendo el volumen en un cilindro, lo que es transmitido al árbol de levas en forma repetida para generar un ciclo continuo.

Un problema al que se enfrentan los investigadores es el de comprender cómo actúa la termodinámica en estas máquinas microscópicas. La termodinámica tuvo sus inicios en el siglo XIX gracias a Sadi Carnot, quien descubrió que toda máquina transforma energía de una forma a otra con un límite en la eficiencia máxima posible que no depende de la tecnología o del combustible utilizados, sino de cantidades fundamentales como el calor y la temperatura.

Kelvin y Clausius extendieron esta regla, aplicable solamente a las máquinas, a todos los procesos posibles en los que se convierte energía calórica en trabajo: reacciones químicas, procesos biológicos o transformaciones internas de las estrellas. De esta forma surgieron las leyes de la termodinámica.

La primera ley postula que la energía no puede ser creada ni destruida, sino solamente transformada. La segunda pone límites a la transformación de la energía. Clausius llamó **entropía** a la variable asociada a la segunda ley. En términos de la entropía, la segunda ley postula que esta no puede disminuir en ningún proceso espontáneo o cambio natural. En un proceso irreversible, como la rotura de un huevo, la entropía inicial del huevo entero es menor que la entropía final del huevo roto.

Más adelante, a partir de la teoría cinética de los gases de Maxwell, en la que este introduce la idea de una distribución probabilística de energías, Boltzmann proporciona una interpretación de la entropía en términos de probabilidades. De acuerdo con esta interpretación y desde el punto de vista de la mecánica estadística, la entropía es una medida del número de formas en que un sistema se puede presentar y se toma como una medida de desorden (más alto el desorden, mayor la entropía). Así se entiende por qué la entropía aumenta cuando se rompe un huevo y también por qué las habitaciones tienden a desordenarse fácilmente con el simple paso del tiempo, pero hay que hacer un esfuerzo para mantenerlas ordenadas.

Los padres de la termodinámica llegaron a sus leyes considerando sistemas macroscópicos que se describen en términos de cantidades promedio, como la presión y la temperatura, lo cual es razonable si se piensa en las grandes máquinas de vapor de la época victoriana.

Un motor molecular es del orden de unos pocos nanómetros y está compuesto de unas pocas decenas de miles de átomos. Como consecuencia, está sometido a fluctuaciones de energía enormes que lo obligan a describir caminos aleatorios, como encontró Brown en el siglo XIX y, más recientemente, Yanagida y sus colegas con la miosina o la kinesina.

Pero es evidente que tanto la miosina como la kinesina o el resto de los motores moleculares logran cumplir su función, a pesar de tener que realizarla en el ambiente turbulento en el que están inmersos, para que las células se organicen y la vida sea posible. La naturaleza no solo encontró la forma de convertir energía en trabajo —lo que logramos nosotros en el siglo XIX con la Revolución Industrial—, sino que además resolvió cómo hacerlo en presencia del bombardeo continuo y aleatorio que produce el movimiento browniano. La solución que tomó la naturaleza no consistió en luchar contra la aleatoriedad del movimiento, sino en encontrar la forma de usarla.

La aleatoriedad no es siempre perfecta. Es conocida la rotación de los *croupiers* en los casinos para evitar que las tendencias asociadas a las características de estos puedan ser aprovechadas por los jugadores. Por otro lado, los casinos obtienen grandes ganancias de los juegos de azar. ¿Cómo lo logran? Si bien cada tanto aparece un jugador que se lleva una buena ganancia, los casinos modifican las probabilidades para que, en el largo plazo, haya un flujo neto de dinero de los bolsillos de los jugadores a sus arcas. Ahora veamos qué pasa físicamente.

EL MODELO “RATCHET”

En el capítulo 46 de su *Lectures on Physics*,¹⁰ Richard Feynman usa un dispositivo para demostrar que no se puede obtener mayor eficiencia que la de Carnot, como ilustración de la segunda ley de la termodinámica. El dispositivo está compuesto por un eje con paletas en un extremo y una rueda dentada o matraca

(“ratchet” en inglés) en el otro, con un tope que solo le permite girar en una dirección. Ambos extremos están sumergidos en un gas a la misma temperatura. El bombardeo de las moléculas de gas sobre las paletas producirá en estas un movimiento de rotación browniano, es decir que hará girar el eje en ambos sentidos aleatoriamente. Pero la matraca del otro lado permite la rotación en una sola dirección o, dicho de otro modo, impide la rotación en uno de los dos sentidos. De esta forma se lograría que la rueda gire en una sola dirección y podría ejercer un trabajo para levantar un peso pequeño. Este proceso viola la segunda ley de la termodinámica que, en una de sus formas, expresa la imposibilidad de convertir energía térmica (la presión aleatoria en forma de choques de las moléculas de gas sobre las paletas) en trabajo con una sola fuente térmica (el gas a la misma temperatura en las paletas y en la matraca del otro lado). Si esto fuese posible, estaríamos en presencia de un móvil perpetuo y ¡habríamos resuelto el problema mundial de la energía! La paradoja se resuelve considerando la acción de las moléculas de gas sobre la matraca. Tanto esta como el tope que impide el giro en un sentido están sometidos también al bombardeo molecular aleatorio que provocará que el tope eventualmente se suelte y la rueda gire en el sentido contrario impidiendo la posibilidad de realizar un trabajo. Si se usa gas a dos temperaturas distintas en cada uno de los extremos del eje, se puede lograr que el eje gire más en una dirección que en la otra y, de esta forma, será posible levantar un peso. Esto se logra porque la temperatura es mayor en las paletas que en la rueda dentada. La eficiencia de conversión de la energía térmica en trabajo es la de la ley de Carnot.¹¹

Este dispositivo de matraca o ratchet, que ya había sido propuesto por Marian Smoluchowski mucho antes de que Feynman lo hiciera,¹² atrajo la atención de los biofísicos que, a partir del trabajo de Andrew Huxley de 1957,¹³ propusieron mecanismos en los que los motores moleculares hacían uso de la considerable energía térmica disponible a temperaturas fisiológicas.

Un ejemplo es el artículo de 1990 de Ronald Vale y Fumio Oosawa¹⁴ en el que se propone directamente un modelo para motores moleculares como el de Feynman con dos temperaturas distintas. Esto permitiría obtener desplazamiento sin violar la segunda ley.

Si bien la variación de temperatura fue introducida de forma ad hoc por Vale y Oosawa,¹⁵ en un trabajo de 1996, Zhou y Chen demostraron que puede obtenerse un efecto equivalente al de dos temperaturas a través de la hidrólisis del ATP.¹⁶ En 1993 aparece en las revistas de física la primera propuesta teórica de empleo de la matraca de Feynman para obtener trabajo o corriente neta, en un trabajo del físico argentino Marcelo Magnasco en la Universidad Rockefeller, en Estados Unidos. En este trabajo se logra una corriente neta, es decir que, en promedio, la rueda dentada gira más en una dirección que en la otra, con una sola fuente térmica.¹⁷ Este trabajo tuvo gran impacto en la comunidad científica debido a que reproduce las condiciones de los motores moleculares al trabajar con una sola fuente de temperatura, ya que estos se mueven en la célula en la que la temperatura es uniforme. Sin embargo, vimos anteriormente que la segunda ley de la termodinámica impide la corriente neta o el trabajo en sistemas aislados a temperatura uniforme. Para obtener la corriente neta, Magnasco le agregó al ratchet de Feynman una fuerza externa oscilatoria de media nula con la que lograr la corriente neta sin contradecir la segunda ley, ya que el sistema deja de estar aislado. De esta forma, se dio inicio en física a una línea muy importante de investigación, muy activa hasta el presente, relacionada con lograr corriente neta o trabajo a través de las fluctuaciones que caracterizan el movimiento microscópico.¹⁸

Además, se han desarrollado otras aplicaciones importantes dentro de esa línea de investigación de transporte neto en ausencia de una fuerza neta aplicada, tales como el transporte de átomos de baja energía (llamados fríos) en redes ópticas, el control del movimiento de vórtices en dispositivos semiconductores y la separación de partículas a escala micro.

A pesar de que ya en el trabajo de Magnasco se establece la base para entender el movimiento de los motores moleculares (porque con fluctuaciones térmicas como las del interior de la célula se logra corriente), es en un trabajo posterior en el que se da un paso adicional importante en esta dirección, dado que se modela el intercambio de ATP por parte de los motores moleculares.

En 1994 Dean Astumian y Martin Bier, en la Universidad de Chicago,¹⁹ consideraron una partícula sometida al movimiento browniano bajo el efecto de una fuerza que se apaga y se prende de forma intermitente. Esta fuerza intermitente representa en forma simplificada la forma en que la energía asociada al pie de la kinesina cambia con la absorción y reacción del ATP: cuando el ATP se liga a la kinesina, la fuerza atractiva entre el pie y el microtúbulo se anula y el pie, por lo tanto, se levanta. En la otra fase el ATP se hidroliza, convirtiéndose en ADP, y se desliga; la fuerza de atracción aparece y el pie vuelve a apoyarse. La fuerza es asimétrica, es decir, es más fuerte en una dirección que en otra, como la matraca o ratchet de Feynman, y por eso este modelo es considerado tipo ratchet. De esta manera son más probables los pasos hacia adelante que hacia atrás y, en promedio, después de muchos pasos se logra una corriente neta en una dirección. Como mostraron los experimentos de Yanagida y Svoboda, ocasionalmente tanto la miosina

como la kinesina dan pasos atrás o varios pasos adelante, pero finalmente logran transportar la carga. Las predicciones del modelo de Astumian y Bier coincidieron en este sentido con los resultados experimentales.

Posteriormente se desarrollaron modelos mucho más complejos en los que se presta más atención a la interacción del motor molecular con el camino, lo que da como resultado fuerzas que dependen de la posición y también de la deformación del motor. Un ejemplo de este tipo de modelos es el propuesto para la miosina en su desplazamiento sobre un filamento de actina en el trabajo de Mitsunori Takano, Tomoki P. Terada y Masaki Sasai,²⁰ en el que se llega a un muy buen acuerdo con los experimentos realizados en él. Es importante señalar que, a pesar de que se trata de un modelo mucho más detallado que el de Astumian y Bier, conserva la esencia de ese modelo anterior, ya que, cuando el motor está desligado del filamento de actina, presenta movimiento browniano y, por otro lado, las fuerzas que experimenta cuando se desplaza sobre el filamento son asimétricas. Por lo tanto, se lo sigue considerando un modelo tipo ratchet como el que introdujeron Feynman y Magnasco.

Otro efecto importante que debe tenerse en cuenta es que con frecuencia el mismo filamento es transitado simultáneamente por muchas proteínas motoras, y las interacciones entre motores pueden producir perturbaciones en el transporte. Se ha determinado que los defectos en el transporte en el citoesqueleto están relacionados con muchas enfermedades, tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de la motoneurona. Por ejemplo, problemas en el transporte de mitocondrias están asociados a la esclerosis múltiple, así como el transporte defectuoso de ARN se asocia con la atrofia del músculo espinal. En la enfermedad de la motoneurona se observa una acumulación masiva de kinesina en los axones de la médula espinal.

Con el objeto de colaborar con la comprensión del congestionamiento y otros problemas asociados con el transporte citoesquelético, se ha trabajado recientemente con simulación computacional de modelos tipo ratchet de un tipo especial de kinesina, la KIF1A, y se ha logrado detectar el cambio de fase entre zonas de distinto grado de congestión de tráfico.²¹

NANOMÁQUINAS

En 1959, en una conferencia titulada “There Is Plenty of Room at the Bottom” (“Hay mucho espacio en el fondo”),²² Richard Feynman propuso, entre otras cosas, la miniaturización de las computadoras, que entonces ocupaban cuartos enteros, y además expuso algunos de los principios básicos que físicos e ingenieros debían considerar para construir máquinas a escala nano. Cincuenta años más tarde se ha logrado reducir las computadoras siguiendo de forma asombrosa la ley de Moore (de 1965),²³ que expresa que aproximadamente cada dos años se duplica el número de transistores en un circuito integrado.

Con respecto a la construcción de una máquina a escala nano, si bien estamos lejos del desarrollo alcanzado en las computadoras, algunos logros tecnológicos recientes parecen indicar que podemos cumplir con ese objetivo en unos años. Un equipo de la Universidad de Groningen construyó en 2005 un motor molecular rotatorio que trabaja sobre la base de reacciones químicas.²⁴ Este motor consiste en una estructura de dos partes flexibles unidas por una ligadura de carbono. Se genera un movimiento de rotación unidireccional a través de reacciones químicas que rotan una parte con respecto a la otra, y la forma de la molécula impide que se produzca la rotación inversa. El movimiento consta de cuatro pasos, cada uno con su correspondiente aditivo químico. El problema es que no es fácilmente reproducible porque para funcionar necesita mucha precisión en las cantidades de químicos y en los tiempos de alimentación.

En el mismo año 2005, en el Instituto Max Planck de Stuttgart, se construyó un nanopéndulo.²⁵ Para ello, se utilizó un nanotubo de carbono: un cilindro de alrededor de dos nanómetros de diámetro, al que se colgó una masa de metal de peso aproximado a la diez millonésima de millonésima de kilo, y se observó la oscilación del péndulo sometido al bombardeo de las moléculas del medio.

Otra posibilidad que se ha explorado es usar una combinación de motor biológico con partes artificiales. En el año 1999, en la Universidad de Cornell, se utilizó la proteína ATP sintasa, que es un motor rotatorio, junto con un “nanopropulsor” de níquel de alrededor de una milésima de milímetro de largo para lograr un “cyborg” propulsor rotatorio.²⁶

La construcción de máquinas a escala nano es una tarea que la naturaleza ha perfeccionado a lo largo de varios millones de años. Habiendo pasado medio siglo desde la propuesta de Feynman, se ha logrado conocer cómo trabajan las máquinas moleculares biológicas y se ha comenzado a usar ese conocimiento para crear prototipos de máquinas moleculares artificiales. Sin embargo, en este sentido podemos decir, parafraseando a Feynman, que todavía “hay mucho espacio en el fondo”.

NOTAS

1. Purcell, E. M. (1977). “Life at low Reynolds number”, *American Journal of Physics*, 45(1), pp. 3-11.

2. *Ibid.*

3. Vale, R. D. (1987). “Intracellular transport using microtubule-based motors”, *Annual Review of Cell Biology*, 3, pp.347-378.

4. Ashkin, A., Dziedzic, J. M., Bjorkholm, J. E. y Chu, S. (1986). “Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles”, *Optic Letters* 11(5), pp. 288-290.

5. Svoboda, K. y Block, S. M. (1994). “Force and velocity measured for single kinesin molecules”, *Cell* 77(5), 773-784.

6. Brown, R. (1828). “On particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies”, *Philosophical Magazine*, 4, pp. 161-173.

7. Einstein, A. (1905). “On the motion of small particles suspended in a stationary liquid, as required by the molecular kinetic theory of heat” (“Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen”), *Annalen der Physik* 17(8), pp. 549-560.

8. Kitamura, K., Tokunaga, M., Iwane, A. H. y Yanagida, T. (1999). “A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometres”, *Nature* 397, pp. 129-134.

9. Nishiyama, M., Muto, E., Inoue, Y., Yanagida, T. y Higuchi, H. (2001). “Substeps within the 8-nm step of the ATPase cycle of single kinesin molecules”, *Nature Cell Biology* 3, pp.425-428.

10. Feynman, R., Leighton, R. y Sands, M. (1964). *The Feynman Lectures on Physics*. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley.

11. Léase también el artículo de Juan Parrondo y Pep Español en el que se corrige una hipótesis del planteo original para la obtención de la eficiencia. Parrondo, J. y Español, P. (1996). “Criticism of Feynman’s analysis of the ratchet as an engine”, *American Journal of Physics* 64(9), pp. 1125-1129.

12. Smoluchowski, M. (1912). “Experimentally demonstrable molecular phenomena, which contradict standard thermodynamics” (“Experimentell nachweisbare der üblichen Thermodynamik widersprechende Molekularphänomene”), *Physikalische Zeitschrift* 13, pp. 1069-1080.

13. Huxley, A. F. (1957). “Muscle structure and theories of contraction”, *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry* 7, pp. 255-318.

14. Vale, R. y Oosawa, F. (1990). “Protein motors and Maxwell’s demons: does mechanochemical transduction involve a thermal ratchet?”, *Advances in Biophysics* 26, pp. 97-134.

15. *Ibid.*

16. Zhou, H. X. y Chen, Yd. (1996). “Chemically driven motility of Brownian particles”, *Physical Review Letters* 77(1), pp. 194-197.

17. Magnasco, M. (1993). “Forced thermal ratchets”, *Physical Review Letters* 71(10), p. 1477.

18. Astumian, R. D. y Hänggi, P. (2002). “Brownian Motors”, *Physics Today* 55(11), pp. 33-39.

19. Astumian, R.D. y Bier, M. (1994). “Fluctuation driven ratchets: Molecular motors”, *Physical Review Letters* 72(11), pp. 1766-1769.

20. Takano, M., Terada, T. P. y Sasai, M. (2010). “Unidirectional Brownian motion observed in an in silico single molecule experiment of an actomyosin motor”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(17), pp. 7769-7774.

21. Sparacino, J., Lamberti, P.W. y Arizmendi, C. M. (2011). “Shock detection in dynamics of single-headed motor proteins KIF1A via Jensen-Shannon divergence”, *Physical Review E* 84, 041907.

22. Feynman, R. P. (1960). “There’s plenty of room at the bottom”, *Engineering and Science* 23(5), 22-36.

23. Moore, G. E. (1965). “Cramming more components into integrated circuits”, *Electronics* 38(8), pp. 114-117.

24. Fletcher, S. P., Dumur, F., Pollard, M. M. y Feringa, B. L. (2005). “A reversible, unidirectional molecular rotary motor driven by chemical energy”, *Science* 310(5745), pp. 80-82.

25. Meyer, J. C., Paillet, M. y Roth, S. (2005). “Single-molecule torsional pendulum”, *Science* 309(5740), pp. 1539-1541.

26. Montemagno, C. y Bachand, G. (1999). “Constructing nanomechanical devices powered by biomolecular motors”, *Nanotechnology* 10(3), p. 225

Constancio Miguel Arizmendi es doctor en Física por la Universidad Nacional de La Plata y profesor titular de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Mar del Plata. Codirige el grupo de investigación en Mecánica Estadística y Física No Lineal de esa Universidad y es director del proyecto Dinámica de Sistemas Complejos Fuera del Equilibrio.